

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ Offenlegungsschrift
①⑪ DE 3825 170 A 1

②① Aktenzeichen: P 38 25 170.1
②② Anmeldetag: 23. 7. 88
④③ Offenlegungstag: 25. 1. 90

⑤① Int. Cl. 5:
C07D 413/12

C 07 D 261/08
C 07 D 261/12
A 61 K 31/42
// C07D 413/12,
261:06,263:30

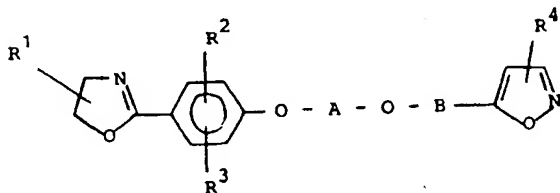
DE 3825170 A1

⑦① Anmelder:
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑦② Erfinder:
Sinharay, Akhileswar, Dr., 6000 Frankfurt, DE;
Winkler, Irvin, Dr., 6237 Liederbach, DE; Helsberg,
Matthias, Dr., 6233 Kelkheim, DE

⑤④ Substituierte 5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxyalkylenoxyalkyl]-isoxazole, Verfahren sowie 5-(Phenoxyalkylenoxyalkyl)-isoxazole als Zwischenprodukte zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Krankheiten, die durch Infektion mit Viren hervorgerufen wurden

Neue Isoxazol-Derivate der Formel



in der die Substituenten R¹ bis R⁴ sowie A und B die genannten Bedeutungen haben, eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten, die durch Infektion mit Viren, insbesondere mit Picornaviren, hervorgerufen worden sind.

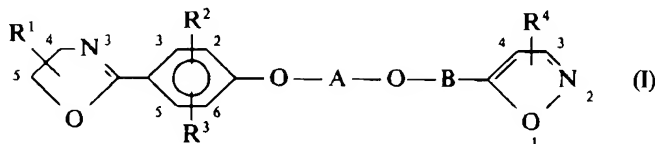
DE 3825170 A1

Beschreibung

Die Bekämpfung von Virus-Infektionen bzw. durch diese hervorgerufenen Krankheiten (Viruserkrankung) mit chemotherapeutischen Mitteln ist wichtig, weil vielen Viruserkrankungen mit einer Impfung nicht vorgebeugt werden kann, da die betreffenden Virustypen häufig ihre Hülle ändern. Gegen zahlreiche Viruserkrankungen sind bereits Chemotherapeutika beschrieben worden; z. B. gegen Herpes simplex, das Acyclovir oder gegen Krankheiten, die durch Rhinoviren verursacht werden, das Enviroxime, 4,6-Dichlorflavan, Chalcone RO 09-0410 (siehe British Medical Bulletin, Vol. 41, 386—390 (1985) oder Disoxavil (siehe Science, Vol. 233, 1286—1293 (1986)). Weiterhin wurde in der deutschen Patentanmeldung P 38 19 037 bereits vorgeschlagen, 2,4-disubstituierte Oxazol-Derivate zur Bekämpfung von Rhinoviruserkrankungen einzusetzen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich bestimmte Isoxazol-Derivate zur Behandlung bzw. zur Prophylaxe von Viruserkrankungen eignen.

Zum Erfindungsgegenstand gehören demzufolge Isoxazol-Derivate der Formel I



in der

A eine verzweigte oder unverzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 12 C-Atomen,

B eine verzweigte oder unverzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,

R¹ Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl oder C₁—C₄-Alkoxy,

R² und/oder R³ Wasserstoff, F, Cl, Br, J, Trifluormethyl, C₁—C₄-Alkyl oder C₁—C₄-Alkoxy und

R⁴ Wasserstoff, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Alkoxy oder einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen, der auch mit F, Cl, Br, J, Trifluormethyl, C₁—C₄-Alkyl oder C₁—C₄-Alkoxy bis zu dreifach substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Isoxazol-Derivate der Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie mindestens eines der nachfolgenden Merkmale aufweisen:

A ist eine verzweigte oder unverzweigte Alkylenkette mit 2 bis 6 C-Atomen,

B ist eine Methylengruppe oder Ethylengruppe,

R¹ ist eine C₁—C₃-Alkylgruppe,

R² und/oder R³ ist Wasserstoff, Cl oder C₁—C₃-Alkyl,

R⁴ ist eine C₁—C₃-Alkylgruppe oder ein Phenylrest, der mit bis zu drei C₁—C₃-Alkylgruppen oder Chloratomen substituiert sein kann.

Besonders bevorzugt sind Isoxazol-Derivate der Formel I, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

A ist eine unverzweigte Alkylenkette mit 2 bis 6 C-Atomen,

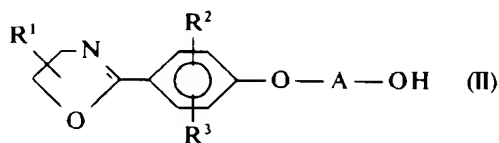
B ist eine Methylengruppe,

R¹ ist eine C₁—C₃-Alkylgruppe in 4-Stellung,

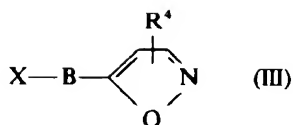
R² und/oder R³ ist Wasserstoff oder Cl in 2- bzw. 6-Stellung,

R⁴ ist eine C₁—C₃-Alkylgruppe in 3-Stellung oder eine Phenylgruppe, die in p-Stellung mit einer Methylgruppe substituiert sein kann.

Weiterhin gehört zum Erfindungsgegenstand ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II



in der die Substituenten die zur Formel I genannten Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



5

in der X F, Cl, Br oder J ist und R⁴ und B die zu Formel I genannten Bedeutungen haben, umgesetzt.

Die Umsetzung zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird zweckmäßig mit äquimolaren Mengen der jeweiligen Ausgangsstoffe (Verbindungen der Formeln II und III) durchgeführt, vorteilhaft in einem polaren aprotischen Lösungsmittel wie z. B. Aceton, Ethylmethyleketon, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid. Um die bei der Reaktion entstehenden Halogenwasserstoffe zu neutralisieren, werden vorzugsweise Basen wie z. B. Natriumhydrid, Lithiumhydrid, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Triethylamin oder Pyridin zugesetzt.

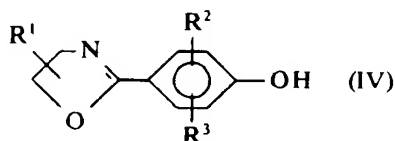
10

Die nach dem beschriebenen Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind als basische Substanzen zur Bildung von Salzen befähigt. Die Herstellung von pharmazeutischen akzeptablen Säureadditionssalzen von Verbindungen der Formel I erfolgt nach allgemein üblichen und jedem Fachmann geläufigen Methoden. Für die Verbindungen der Formel I kommen sowohl Salze mit anorganischen als auch Salze mit organischen Säuren in Betracht, beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Methansulfonate, p-Toluolsulfonate, Fumarate, Tartrate, Citrate, Maleinate, Ascorbate oder Acetate.

15

20

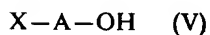
Die Verbindungen der Formel II werden vorzugsweise durch die Umsetzung von Phenolen der allgemeinen Formel IV



25

30

worin R¹, R² und R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit geeigneten ω-Halogenalkanolen der Formel V



35

worin X Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet und A die zu Formel I genannten Bedeutungen hat, hergestellt.

Die Verbindungen der Formel IV können nach in der Literatur beschriebenen Methoden hergestellt werden (siehe z. B. EP 2 07 454). Die Verbindungen der Formel V sind käuflich oder lassen sich nach allgemein bekannten Methoden herstellen. Die Verbindungen der Formel III können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden (siehe z. B. deutsche Offenlegungsschrift 25 49 962).

40

Ein weiteres Verfahren für die Synthese der Verbindungen der Formel I, das ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist, wird in nachfolgendem Schema erläutert:

Die einzelnen Umsetzungen können unter unterschiedlichen Bedingungen ablaufen; die angegebenen Bedingungen und Reagenzien sind als beispielhaft anzusehen. Die in den Formeln angegebenen Substituenten R¹ bis R⁴ sowie A und B haben dieselbe Bedeutung, wie zu Formel I angegeben:

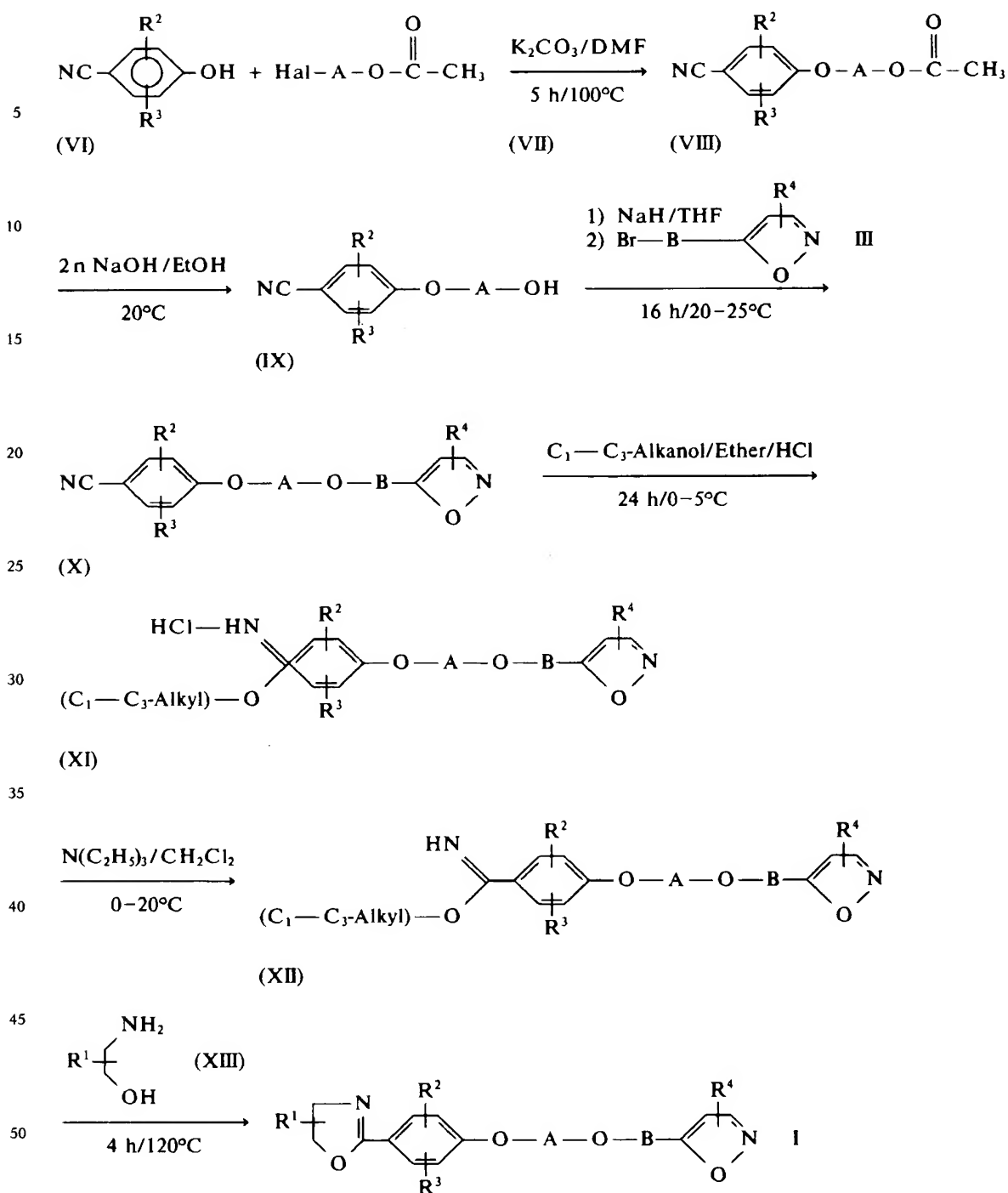
45

50

55

60

65



55 Das gegebenenfalls substituierte 4-Hydroxybenzonitril (VI) kann mit einem Essigsäurehalogenalkanylester, vorzugsweise Essigsäurejodalkanylester (VII), vorteilhaft in einem polar aprotischen Lösungsmittel, wie z. B. Dimethylformamid, in Gegenwart einer Base, wie z. B. K_2CO_3 in mehrstündiger Reaktion bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei ca. 100°C , zu einer Verbindung der Formel VIII umgesetzt werden. Das erhaltene Produkt läßt sich hydrolysieren durch Versetzen mit einer wäßrigen Base, z. B. 2 n NaOH unter Zusatz von Alkohol, vorzugsweise Ethanol, zu Verbindungen der Formel IX.

60 Die Verbindung der Formel IX kann durch Umsetzen mit

- 65 1. Alkalihydrid, vorzugsweise Natriumhydrid, in geeignetem inerten Lösungsmittel, z. B. Tetrahydrofuran und
2. einer Verbindung der Formel III, vorzugsweise bei Raumtemperatur, in eine Verbindung der Formel X

umgewandelt werden. Die Verbindungen der Formel X sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Das erhaltene Produkt läßt sich durch Versetzen mit einem Alkohol mit 1 bis 3 C-Atomen, vorzugs-

weise Methanol, in Gegenwart eines aprotischen Lösungsmittels, vorzugsweise Dialkylether, und einem Halogenwasserstoff, vorzugsweise HCl, zweckmäßigerweise bei Temperaturen im Bereich von 0°C, zu den neuen Verbindungen der Formel XI umsetzen. Das entstandene Produkt läßt sich anschließend z. B. mit einem Trialkylamin, vorzugsweise Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Methylenchlorid bei Temperaturen von zweckmäßigerweise ca. 0 bis 20°C, zu der Verbindung der Formel XII umsetzen, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist. Das Zielprodukt der Formel I läßt sich aus der Verbindung der Formel XII durch Umsetzen mit der Verbindung der Formel XIII, in der der Substituent R¹ in 2- oder 3-Stellung gebunden sein kann, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei ca. 120°C, erhalten.

Die Verbindungen der Formel VI sind entweder bekannt oder werden aus den entsprechenden 4-Hydroxybenzonitril durch Halogenierung oder Alkylierung nach an sich bekannten Methoden hergestellt. Die Verbindungen der Formel VII werden nach literaturbekannten Methoden (z. B. Tetrahedron Letters 23, 681—684 (1982)) hergestellt.

Die Verbindungen der Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine antivirale Wirkung, vor allem gegen Picornaviren. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen verschiedene Picornaviren wirksam und eignen sich daher zur Bekämpfung von Infektionen mit Picornaviren und unterschiedlicher, durch Viren verursachter Krankheiten, wie z. B. Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, Endokarditis oder Erkrankungen des Darms sowohl bei Menschen als auch bei Tieren. Besondere Bedeutung haben die erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Bekämpfung von Infektionen mit Rhinoviren und von Erkrankungen, die durch Infektion mit Rhinoviren verursacht worden sind.

Die Erfindung betrifft daher weiter die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere bei der Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, Endokarditis oder Erkrankungen des Darms.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder allein oder mit physiologisch verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen vermischt als Arzneimittel angewandt werden. Sie können zu diesem Zweck oral in Dosen von 0,1—10 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,2—8 mg/kg/Tag oder parenteral (z. B. intravenös, subcutan oder intramuskulär) in Dosen von 0,05—5 mg/kg/Tag, vorzugsweise 0,1—2 mg/kg/Tag, rectal oder lokal (topisch) insbesondere als Aerosol appliziert werden. Sie werden zweckmäßig in Dosierungseinheiten verabreicht, die mindestens die wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen, bevorzugt 30—300 mg, besonders bevorzugt 50—250 mg enthalten. Diese Werte beziehen sich auf einen erwachsenen Menschen mit einem Gewicht von 75 kg. Die Dosierung kann in schweren Fällen auch erhöht werden. In vielen Fällen genügen jedoch auch geringere Dosen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen, insbesondere Antivirusmitteln und Immunstimulantien, wie z. B. Interferonen oder Interferon-Induktoren verabreicht werden.

Die Erfindung umfaßt weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und Prophylaxe der vorstehend genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und/oder mindestens eines ihrer pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Verbindungen (= Wirkstoff) entweder als solche oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt bis etwa 95%, vorteilhafterweise zwischen 10 und 75% beträgt.

Geeignete Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung sind beispielsweise neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffe und anderen Wirkstoffträgern auch Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe.

Die Wirkstoffe können oral, intranasal, parenteral, intravenös oder rektal appliziert werden, wobei neben der oralen Applikation insbesondere die intranasale Applikation als Aerosol bevorzugt ist.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen wie z. B. Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wäßrige oder ölige Lösungen. Als inerte Trägerstoffe können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchezucker, Glukose oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie z. B. Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür geeigneten Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Nachfolgend ist die Erfindung an Hand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxyethoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

3,9 g (0.09 Mol) Natriumhydrid (55–60%) werden mit Petrolether gewaschen und in 10 ml THF (rein) vorgelegt, dazu eine Lösung von 18,6 g (0.09 Mol) 2-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-ethanol in 100 ml THF (rein) bei ca. 20°C getropft. Die Temperatur steigt dabei bis auf 42°C. Das Gemisch wird 20 Minuten unter Rückfluß gerührt, dann ohne zu heizen eine Lösung von 15,8 g (0.09 Mol) 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol in 15 ml THF (rein) gelöst langsam zutropft. Durch die exotherme Reaktion steigt die Temperatur bis auf 68°C an. Nachträglich wird das Reaktionsgemisch 1 Stunde unter Rückfluß gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wird das Reaktionsgut in 500 ml Eiswasser gegeben, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Nach dem Trocknen bei Raumtemperatur wird das Produkt aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Ausbeute: 19 g, Schmp.: 98–101°C.

Beispiel 2

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxypropionoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 1 aus 3-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-propanol und 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol hergestellt. Schmp. 70–74°C.

Beispiel 3

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxybutoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

0,96 g (0.022 Mol) Natriumhydrid (55–60%) werden in 10 ml DMF (rein) suspendiert, dazu 4,7 g (0.02 Mol) 4-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-butanol in 60 ml DMF (rein) gelöst bei Raumtemperatur unter Rühren getropft. Es wird 20 Minuten bei 40°C, dann 30 Minuten bei 50–60°C gerührt. Zu diesem Gemisch wird dann eine Lösung von 3,52 g (0.02 Mol) 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol in 10 ml DMF (rein) getropft, anschließend wird 3 Stunden bei 70°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, in 100 g Eiswasser gegeben und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand (4,4 g) wird über eine 120 g Kieselgel (Amicon-Grace, 70–200 µ)-Säule chromatographisch gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol-Gemisch 9 : 1). Ausbeute: 2,0 g, Schmp.: 49–51°C.

Beispiel 4

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxypropyloxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 3 aus 5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-pentanol und 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol hergestellt. Schmp.: 58–60°C.

Beispiel 5

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxyhexyloxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 3 aus 6-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-hexanol und 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol hergestellt. Schmp.: 68–72°C.

Beispiel 6

5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxyethoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

1,1 g (0.024 Mol) Natriumhydrid (55–60%) werden mit Petrolether gewaschen und in 10 ml THF (rein) unter Argon suspendiert. Dazu wird eine Lösung von 4,8 g (0.02 Mol) 2-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-ethanol in 40 ml THF (rein) unter Rühren getropft und das Reaktionsgemisch 30 Minuten unter Rückfluß gerührt. Zu diesem Gemisch wird dann eine Lösung von 4,5 g (0.024 Mol) 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol in 10 ml THF (rein) getropft und 4 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Reaktionsgut wird dann im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Eiswasser verrührt und der Niederschlag abgesaugt. Das so erhaltene Produkt wird über 80 g Kieselgel (Amicon-Grace, 70–200 µ)-Säule gereinigt (Laufmittel: Methylenchlorid/Essigsäureethylester-Gemisch 1 : 1). Das Produkt wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 4,4 g, Schmp.: 96–98°C.

Beispiel 7

5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxypropoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 6 aus 3-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-propanol und 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol hergestellt. Schmp.: 98–101°C.

Beispiel 8

5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxybutoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 6 aus 4-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-butanol und 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol hergestellt. Schmp.: 77–80°C.

Beispiel 9

5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]pentylloxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 6 aus 5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-pentanol und 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol hergestellt. Schmp.: 89–91°C.

Beispiel 10

5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]hexylloxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 6 aus 6-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-hexanol und 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol hergestellt. Schmp.: 46–48°C.

Beispiel 11

5-[2,6-Dichlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]propoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

2,9 g (0.01 Mol) 3-[2,6-Dichlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-propanol und 3,62 g (0.02 Mol) 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol werden in 40 ml reinem THF vorgelegt und unter Rühren werden bei 15–20°C 0,52 g (0.012 Mol) Natriumhydrid (55–60%) portionsweise eingetragen. Es wird 24 Stunden bei ca. 20°C gerührt und dann vorsichtig in 100 g Eiswasser gegeben. Das Gemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird über 200 g Kieselgel (Amicon-Grace, 70–200µ)-Säule chromatographiert (eluiert zunächst mit Methylenchlorid und anschließend mit Methylenchlorid/Methanol-Gemisch 99 : 1). Nach Eindampfen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt die Substanz als reines Festprodukt zurück. Ausbeute: 1,05 g, Schmp.: 60–64°C.

Beispiel 12

5-[2,6-Dichlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]butoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 11 aus 4-[2,6-Dichlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-butanol und 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol hergestellt. Schmp.: 67–71°C.

Beispiel 13

5-[2,6-Dichlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]pentylloxymethyl]-3-methyl-isoxazol

1,1 g (0.024 Mol) Natriumhydrid (55–60%) werden unter Argonatmosphäre mit Pentan gewaschen und in 10 ml reinem Dimethoxyethan suspendiert. Dazu werden bei ca. 25°C eine Lösung von 6,4 g (0.02 Mol) 5-[2,6-Dichlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-pentanol in 30 ml Dimethoxyethan getropft. Die Suspension wird 1 Stunde bei 50–60°C gerührt, eine Lösung von 4,4 g (0.024 Mol) 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol in 10 ml Dimethoxyethan werden tropfenweise zugegeben und es wird 5 Stunden unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, der feste Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Ether verrührt, vom ungelösten Produkt abfiltriert und das Filtrat wieder eingedampft. Der so erhaltene Rückstand wird über 80 g Kieselgel (Amicon-Grace, 70–200 µ)-Säule chromatographiert (Laufmittel: Essigester-Cyclohexan-Gemisch 6 : 4). Schmp.: 39–41°C.

Beispiel 14

5-[2,6-Dichlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]hexylloxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 13 aus 6-[2,6-Dichlor-4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-hexanol und 5-Brommethyl-3-methyl-isoxazol hergestellt. Das Produkt ist ölig.

Beispiel 15

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]ethoxymethyl]-3-(4-tolyl)-isoxazol

0,44 g (0.01 Mol) Natriumhydrid (55–60%) werden mit Petrolether gewaschen und in 10 ml THF (rein) suspendiert. Dazu werden unter Rühren eine Lösung von 2,07 g (0.01 Mol) 2-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-ethanol in 40 ml THF (rein) getropft und das Gemisch 20 Minuten bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 20°C abgekühlt und eine Lösung von 2,52 g (0.01 Mol) 5-Brommethyl-3-(4-tolyl)-isoxazol in 10 ml THF (rein) zugetropft. Es wird weitere 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Lösungs-

mittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Eiswasser gegeben. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 2,4 g, Schmp.: 118–121°C.

Beispiel 16

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxypropoxymethyl]-3-(4-tolyl)-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 15 aus 3-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-propanol und 5-Brommethyl-3-(4-tolyl)-isoxazol hergestellt. Schmp.: 123–125°C.

Beispiel 17

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxybutoxymethyl]-3-(4-tolyl)-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 15 aus 4-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-butanol und 5-Brommethyl-3-(4-tolyl)-isoxazol hergestellt. Schmp.: 83–85°C.

Beispiel 18

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxypropyloxymethyl]-3-(4-tolyl)-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 15 aus 5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-pentanol und 5-Brommethyl-3-(4-tolyl)-isoxazol hergestellt. Schmp.: 113–115°C.

Beispiel 19

5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxyhexyloxymethyl]-3-(4-tolyl)-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 15 aus 6-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-hexanol und 5-Brommethyl-3-(4-tolyl)-isoxazol hergestellt. Schmp.: 88–92°C.

Beispiel 20

3-(4-Chlorphenyl)-5-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxyethoxymethyl]-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 15 aus 2-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-ethanol und 5-Brommethyl-3-(4-chlorphenyl)-isoxazol hergestellt. Schmp.: 124–126°C.

Beispiel 21

3-(4-Chlorphenyl)-5-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxypropoxymethyl]-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 15 aus 3-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-propanol und 5-Brommethyl-3-(4-chlorphenyl)-isoxazol hergestellt. Schmp.: 120–122°C.

Beispiel 22

3-(4-Chlorphenyl)-5-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxybutoxymethyl]-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 15 aus 4-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-butanol und 5-Brommethyl-3-(4-chlorphenyl)-isoxazol hergestellt. Schmp.: 89–91°C.

Beispiel 23

3-(4-Chlorphenyl)-5-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxypropyloxymethyl]-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 15 aus 5-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-pentanol und 5-Brommethyl-3-(4-chlorphenyl)-isoxazol hergestellt. Schmp.: 117–120°C.

Beispiel 24

3-(4-Chlorphenyl)-5-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-phenoxyhexyloxymethyl]-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 15 aus 6-[4-(4,5-Dihydro-2-oxazolyl)-phenoxy]-hexanol und 5-Brommethyl-3-(4-chlorphenyl)-isoxazol hergestellt. Schmp.: 106–108°C.

Beispiel 25

5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-4-ethyl-2-oxazolyl)-phenoxyethoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

3,8 g (0.0117 Mol) 3-Chlor-4-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methoxyethoxy)-benzimidomethylester und 1,04 g (0.0117 Mol) 2-Aminobutanol werden unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden auf 120° C (Badtemperatur) erhitzt, das entstandene Produkt (Öl) über eine 80 g Kieselgel (Amicon-Grace, 70—200 µ)-Säule chromatographiert (erst mit Methylenchlorid dann mit Methylenchlorid-Methanol-Gemisch 99 : 1 eluiert). Nach Eindampfen des Lösungsmittels werden 2,1 g von dem erwünschten Produkt rein erhalten. Das Produkt ist ölig.

Beispiel 26

5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-4-ethyl-2-oxazolyl)-phenoxypropoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 25 aus 3-Chlor-4-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methoxypropoxy)-benzimidomethylester und 2-Aminobutanol hergestellt. Schmp.: 53—55° C.

Beispiel 27

5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-4-ethyl-2-oxazolyl)-phenoxybutoxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 25 aus 3-Chlor-4-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methoxybutoxy)-benzimidomethylester und 2-Aminobutanol hergestellt. Das Produkt ist ölig.

Beispiel 28

5-[2-Chlor-4-(4,5-dihydro-4-ethyl-2-oxazolyl)-phenoxy-pentyloxymethyl]-3-methyl-isoxazol

Die Titelverbindung wird analog Beispiel 25 aus 3-Chlor-4-(3-methyl-isoxazol-5-yl-methoxy-pentyloxy)-benzimidomethylester und 2-Aminobutanol hergestellt. Das Produkt ist ölig.

Pharmakologische Beispiele

Antivirale Wirksamkeit

Die antivirale Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in in-vitro Versuchen geprüft. Dazu wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in verschiedenen Verdünnungen zu Zellkulturen von Hela-Zellen in Mikrotiterplatten gegeben. Nach 3 Stunden wurden die Kulturen mit verschiedenen humanpathogenen Rhinoviren und anderen Picornaviren infiziert. 48—72 Stunden nach der Infektion wurde der Therapieerfolg anhand des cytopathogenen Effektes mikroskopisch und nach Neutralrotaufnahmen (Farbtest nach Finter) photometrisch bestimmt (Finter, N. B., in "Interferones" (N. B. Finter et al.), North Holland Publishing Co., Amsterdam (1966)). Die minimale Konzentration, bei der etwa die Hälfte der infizierten Zellen keinen cytopathogenen Effekt zeigen, wird als minimale Hemmkonzentration (MHK) betrachtet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle I

5	Substanz aus Beispiel	MHK (µg/ml)			Polio-V Typ I	Coxsackie A 15	B 4	DTM (µg/ml)
		HRV 2	HRV 3	HRV 11				
10	2	133,3	0,18	14,8	133,3	14,8	—	133,3
	4	44,4	4,94	44,4	—	4,94	—	133,3
	5	14,8	1,65	14,8	—	14,8	—	133,3
	7	0,55	0,18	0,55	—	4,44	14,8	133,3
	8	0,55	0,55	0,55	—	4,94	4,94	133,3
15	9	0,55	1,65	0,55	—	4,94	4,94	≥ 400,0
	10	14,8	44,4	4,94	—	133,3	133,3	133,3
	11	0,18	1,65	1,65	400,0	133,3	44,4	≥ 400,0
20	12	0,18	0,55	0,55	—	44,4	14,8	133,3
	13	1,65	44,4	4,94	—	133,3	133,3	≥ 400,0
	14	0,18	14,8	0,55	—	44,4	44,4	133,3
	15	—	0,18	—	—	4,94	400,0	≥ 400,0
	16	—	0,18	—	—	133,3	400,0	≥ 400,0
25	17	—	4,94	—	400,0	44,4	—	≥ 400,0
	18	—	14,8	—	—	133,3	—	≥ 400,0
	19	—	44,4	—	—	44,4	—	≥ 400,0
30	20	—	0,18	—	—	14,8	400,0	≥ 400,0
	21	—	1,65	—	—	400,0	400,0	≥ 400,0
	23	—	44,4	—	—	400,0	—	≥ 400,0
35	25	1,65	4,94	14,8	400,0	133,3	—	≥ 400,0
	26	1,65	0,18	4,94	133,3	44,4	—	133,3
	27	14,8	44,4	4,94	—	—	400,0	≥ 400,0

— = unwirksam

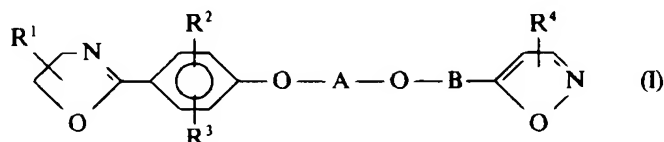
HRV = Human-Rhinovirus

MHK = Minimale Hemmkonzentration

DTM = Dosis tolerata maxima

Patentansprüche

1. Isoxazol-Derivate der Formel I



in denen

A eine verzweigte oder unverzweigte Alkylengruppe mit 2 bis 12 C-Atomen,

B eine verzweigte oder unverzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 4 C-Atomen,

R¹ Wasserstoff, C₁—C₆-Alkyl oder C₁—C₄-Alkoxy,

R² und/oder R³ Wasserstoff, F, Cl, Br, J, Trifluormethyl, C₁—C₄-Alkyl oder C₁—C₄-Alkoxy und

R⁴ Wasserstoff, C₁—C₄-Alkyl, C₁—C₄-Alkoxy oder einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 16 C-Atomen, der auch mit F, Cl, Br, J, Trifluormethyl, C₁—C₄-Alkyl oder C₁—C₄-Alkoxy bis zu dreifach substituiert sein kann,

bedeutet, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Isoxazol-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eines der nachfolgenden Merkmale aufweisen:

A ist eine verzweigte oder unverzweigte Alkylenkette mit 2—6 C-Atomen,

B ist eine Methylen- oder Ethylengruppe,

R¹ ist eine C₁–C₃-Alkylgruppe,

R² und/oder R³ ist Wasserstoff, Cl oder C₁–C₃-Alkyl,

R⁴ ist eine C₁–C₃-Alkylgruppe oder ein Phenylrest, der mit bis zu drei C₁–C₃-Alkylgruppen oder Chloratomen substituiert sein kann.

5

3. Isoxazol-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens eines der folgenden Merkmale aufweisen:

A ist eine unverzweigte Alkylenkette mit 2–6 C-Atomen,

B ist eine Methylengruppe,

R¹ ist eine C₁–C₃-Alkylgruppe in 4-Stellung,

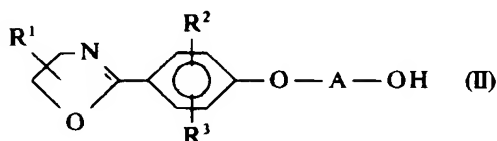
R² und/oder R³ ist Wasserstoff oder Cl in 2- bzw. 6-Stellung,

R⁴ ist eine C₁–C₃-Alkylgruppe in 3-Stellung oder eine Phenylgruppe, die in p-Stellung mit einer Methylgruppe substituiert sein kann.

10

15

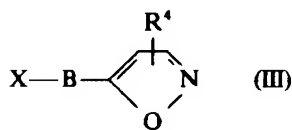
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel II



20

25

in der die Substituenten die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III



30

35

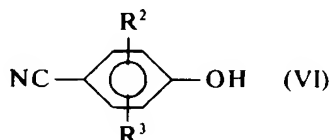
in der X F, Cl, Br oder J ist und R⁴ und B die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, umsetzt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Base durchführt.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine der nachfolgenden Umsetzungen durchgeführt wird:

40

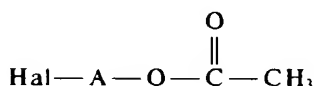
a) Umsetzung einer Verbindung der Formel VI



45

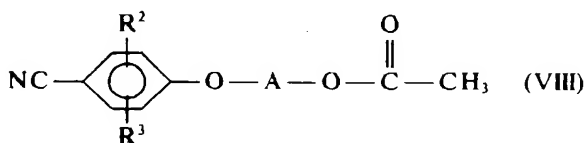
mit einer Verbindung der Formel VII

50



55

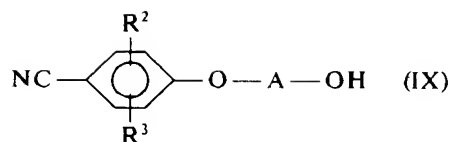
zu einer Verbindung der Formel VIII



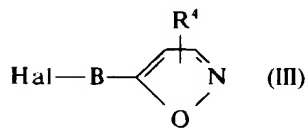
60

65

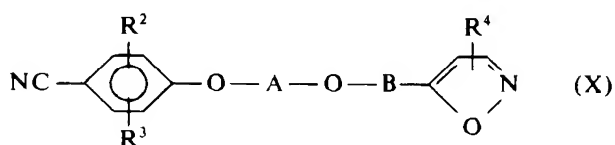
b) Hydrolyse der Verbindung der Formel VIII zur Verbindung der Formel IX



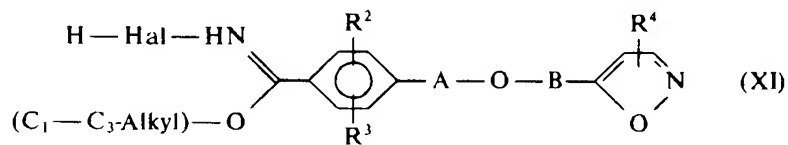
c) Umsetzung einer Verbindung der Formel IX mit einer Verbindung der Formel III



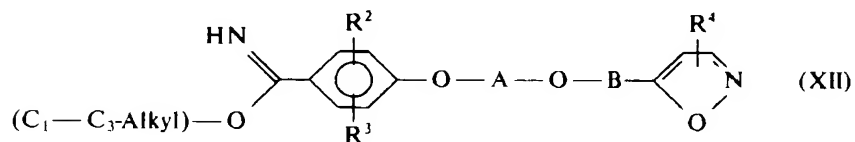
zu einer Verbindung der Formel X



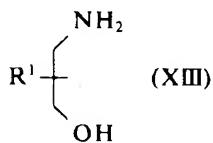
d) Umsetzung einer Verbindung der Formel X mit einem Alkohol zu einer Verbindung der Formel XI



e) Umsetzung einer Verbindung der Formel XI zu einer Verbindung der Formel XII

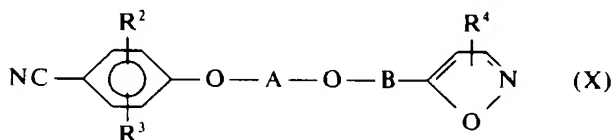


f) Umsetzung einer Verbindung der Formel XII mit einer Verbindung der Formel XIII



zu einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1,
wobei die Substituenten R¹ bis R⁴ sowie A und B die zur Formel I in Anspruch 1 genannten Bedeutungen
haben.

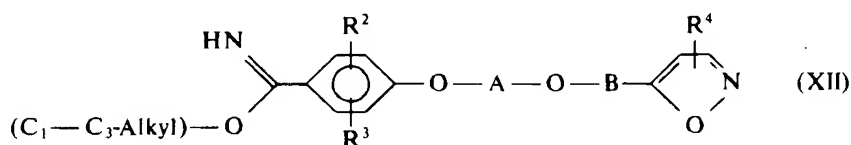
7. Verbindungen der Formel X



in der die Substituenten R^2 bis R^4 , A und B die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel X gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung c) gemäß Anspruch 6 benutzt wird.

9. Verbindungen der Formel XII



in der die Substituenten R^2 bis R^4 sowie A und B die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben, sowie deren Säureadditionssalze.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel XII, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzungen d) und/oder e) gemäß Anspruch 6 benutzt werden.

11. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder mindestens eines ihrer physiologisch verträglichen Salze, gegebenenfalls neben anderen Hilfs- und/oder Trägerstoffen enthält.

12. Arzneimittel gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es antiviral wirksame Mengen mindestens einer Verbindung gemäß Anspruch 1 und/oder mindestens eines ihrer physiologisch verträglichen Salze enthält.

13. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.

14. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch Virusinfektion hervorgerufen sind.

15. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch Infektion mit Picornaviren hervorgerufen sind.

16. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Bekämpfung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch Infektion mit Rhinoviren hervorgerufen sind.

17. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Verbindung der Formel I oder mindestens eines ihrer physiologisch verträglichen Salze mit physiologisch verträglichen Hilfsstoffen und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Darreichungsform gebracht wird.

— Leerseite —